

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Medić

Refrakтерна dispepsija kao klinički problem

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice „Dubrava“ pod vodstvom Prof. dr. sc. Žarka Babića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

FD - funkcijska dispepsija

EPS - epigastrični sindrom boli

PDS - postprandijalni distresni sindrom

GI - gastrointestinalni

SIC - sindrom iritabilnog crijeva

H. pylori - *Helicobacter pylori*

IPP – inhibitori protonske pumpe

TCA – triciklički antidepresivi

SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina

SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	
SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
2. PATOFIZIOLOGIJA.....	2
2.1. MOTORIKA ŽELUCA.....	2
2.2. IMUNOLOŠKE PROMJENE U SLUZNICI.....	3
2.3. MIKROBIOTA	4
2.4. VISCERALNA HIPEROSJETLJIVOST.....	4
2.4.1. Uloga stresa u nastanku kronične visceralne boli.....	5
2.5. OBRADA U SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU	6
3.EPIDEMIOLOGIJA	7
4. ETIOLOGIJA	8
5.DIJAGNOSTIKA	10
6. TERAPIJA	12
6.1. LIJEČENJE <i>H. PYLORI</i> INFEKCIJE	12
6.2. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE (IPP)	12
6.3. PROKINETICI.....	13
6.3.1. Itoprid.....	13
6.3.2. Akotiamid	13
6.4. NEUROMODULATORI	14
6.4.1. Triciklički antidepresivi (TCA)	14
6.4.2. Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SNRI).....	14

6.4.3. Tetraciklički antidepresivi	15
6.4.4. Atipični antipsihotici.....	15
6.4.5. Azapironi.....	15
6.5. MOTILITONE (DA-9701).....	15
6.6. STW 5 (IBEROGAST).....	16
7. ZAKLJUČAK.....	17
ZAHVALE.....	18
LITERATURA.....	19
ŽIVOTOPIS.....	28

SAŽETAK

REFRAKTERNA DISPEPSIJA KAO KLINIČKI PROBLEM

Barbara Medić

Dispepsija je poremećaj kojeg obilježavaju dispeptički simptomi kao što su bolovi u žličici, mučnina, povraćanje, nadutost i žgaravica. Kod funkcijske dispepsije (FD), za razliku od organske dispepsije, ne postoji organski uzrok koji bi doveo do nastanka simptoma. Pacijenti s FD-om prema Rimskim kriterijima IV dijele se u tri podskupine. Prva podskupina su pacijenti s epigastričnim sindromom boli (EPS). Druga podskupina su pacijenti s postprandijalnim distresnim sindromom (PDS), a u trećoj podskupini se preklapaju i EPS i PDS. Postoji više patofizioloških mehanizama kojima se pokušava objasniti zašto dolazi do poremećaja. Najvažniji su promjena motoričke aktivnosti želuca, imunološke i promjene funkcije sluznice te sastava mikrobiote, visceralna hiperosjetljivost i drugačija obrada informacija u središnjem živčanom sustavu. FD je jedan od češćih poremećaja probavnog sustava. Novija istraživanja upućuju da kod dijela pacijenata nakon preboljelog gastroenteritisa zaostane upala duodenalne sluznice koja dovodi do poremećaja gastrointestinalnog motiliteta i funkcije. Ne postoji jedinstven test, već se dijagnoza FD-e postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i isključenjem ostalih bolesti koje se mogu prezentirati dispeptičkim simptomima. Prva terapijska linija je eradicacija *Helicobacter pylori* infekcije kod pacijenata koji su pozitivni. Ostali lijekovi koji se koriste u terapiji su inhibitori protonske pumpe, prokinetici i neuromodulatori te neki biljni lijekovi. Ti lijekovi kod dijela pacijenata uspješno ublažavaju bolove, mučninu, nadutost i žgaravicu. Kod dijela pacijenata ne dolazi do smanjenja intenziteta simptoma unatoč primjeni terapije i najčešće im je teško narušena kvaliteta života. Zbog velike prevalencije FD-e, daljnja istraživanja usmjerena su na pronalazak točnog patofiziološkog mehanizma, a time i lijekova koji bi pacijente oslobodili svih tegoba.

Ključne riječi: dispeptički simptomi, patofiziološki mehanizam, dijagnostika, terapija

SUMMARY

REFRACTORY DYSPEPSIA AS A CLINICAL PROBLEM

Barbara Medić

Dyspepsia is a disorder characterized by dyspeptic symptoms such as epigastric pain, nausea, vomiting, bloating and heartburn. Unlike organic dyspepsia, in functional dyspepsia (FD), there is no organic cause of dyspeptic symptoms. According to the Rome Criteria IV, patients with FD can be divided into three subgroups. First subgroup encompasses patients with epigastric pain syndrome (EPS). Second subgroup encompasses patients with postprandial distress syndrome (PDS), and third subgroup encompasses patients with overlapping EPS and PDS traits. There are several underlying pathophysiological mechanisms of FD, but the most important are motility disturbance, visceral hypersensitivity, altered mucosal and immune function, altered gut microbiota and altered central nervous system processing. FD is one of the more common gastrointestinal disorder. Recent researches suggest that after overcoming gastroenteritis some patients deal with the inflammation of the duodenal mucosa which then leads to gastrointestinal motility and function disorders. Appropriate diagnostic marker for FD is not found. Diagnosis is based on clinical history, clinical presentation and exclusion of other organic disease which may present with dyspeptic symptoms. The first line treatment is eradication of *Helicobacter pylori* infection in *Helicobacter pylori* positive patients. Proton pump inhibitors, prokinetics, neuromodulators and some herbal remedies are also used in therapy. These drugs successfully relieve pain, nausea, bloating and heartburn in some patients. However, in some patients there is no reduction in the intensity of the symptoms despite the use of the therapy and their quality of life is often severely impaired. Due to the high prevalence FD further researches aim at finding a specific pathophysiological mechanisms and thus the remedies that would relieve the patients of all the problems.

Key words: dyspeptic symptoms, pathophysiological mechanism, diagnosis, therapy

1. UVOD

Dispepsija predstavlja tegobe u trbušnoj šupljini vezane uz probavni sustav, a uključuje sljedeće simptome lokalizirane u žličici: bol, osjećaj punoće i nelagode, podrigivanje, mučninu, povraćanje, osjećaj rane sitosti i nadutost. Ovisno o uzroku, dispepsiju možemo podijeliti na organsku, koja najčešće nastane kao posljedica drugih organskih bolesti probavnog sustava i funkcijsku. Među najčešće uzroke organske dispepsije ubrajamo peptički ulkus, gastroezofagealnu refluksnu bolest, rak jednjaka i želuca, bolesti bilijarnog sustava i poremećaje gušterače, intoleranciju na hranu i lijekove, neke sistemske i infektivne bolesti (1). Rimski kriteriji IV donešeni su 2016. godine i prema njima se naziv funkcijski poremećaji probavnog sustava mijenja u naziv poremećaji interakcije crijevo-mozak, a cijelo područje preimenovano je u neurogastroenterologija (2). Također, konsenzusom se donose izmjene u klasifikaciji pacijenata s funkcijskom dispepsijom (FD) u odnosu na Rimske kriterije III. Prema Rimskim kriterijima IV pacijenti s FD-om mogu se podijeliti u tri podskupine:

1 - epigastrični sindrom boli (EPS), 2 - postprandijalni distresni sindrom (PDS), 3 - skupina pacijenata gdje se preklapaju simptomi EPS-a i PDS-a (3). Rimski kriteriji IV nastali su kao rezultat istraživanja i prikupljanja informacija o crijevnom mikrokolišu, interakcijama između mozga i crijeva, farmakogenomici, biopsihosocijalnim, spolnim i kulturalnim utjecajima u razvoju poremećaja osi crijevo-mozak. Njima se nastoji smanjiti uporaba nepreciznih i pojedinih stigmatizirajućih pojmova, nadopunjeni su dijagnostički algoritmi za neke poremećaje. Također je uvedena podjela u podskupine za određene poremećaje, te pojedini biomarkeri, zbog toga što bi mogli doprinijeti uspješnijem liječenju tih bolesnika (4).

2. PATOFIZIOLOGIJA

Postoji više patofizioloških mehanizama kojima se objašnjava nastanak dispeptičkih simptoma, a to su sljedeći: poremećaj motiliteta želuca, promijenjena imunološka i funkcija sluznice, promijenjena mikrobiota u crijevima, visceralna hiperosjetljivost, drugačija obrada u središnjem živčanom sustavu (4).

2.1. MOTORIKA ŽELUCA

Brzina pražnjenja sadržaja želuca je mjera koja pokazuje kojom brzinom se tekućine, probavljive čvrste tvari i neprobavljivi ostaci hrane isporučuju u dvanaesnik (5). Dva paralelna živčana kruga, želučani inhibitorni vagalni motorni krug i želučani ekscitatorni vagalni motorni krug uvelike djeluju na brzinu pražnjenja želuca. Sastoje se od preganglijskih kolinergičkih neurona u dorzalnoj motornoj jezgri vagusa i postganglijskih inhibitornih i ekscitatornih kolinergičkih neurona (ovisno o motornom krugu) u mijenteričkom pleksusu. Glavni cilj njihova djelovanja su glatki mišići, ponajprije želuca (6). Želudac može primiti velike količine hrane različitog fizikalnog i kemijskog sastava, te može povećati svoj volumen deset do petnaest puta bez značajnog povećanja želučanog tlaka. To njegovo svojstvo zove se akomodacija (7). Fundus i proksimalni dio korpusa nazvani su tlačna pumpa, a služe kao rezervoar hrane, dok su distalni dio korpusa i proksimalni dio antruma nazvani peristaltička pumpa, a služe kao mikser za hranu (8). Ako dođe do poremećaja relaksacije tlačne pumpe, u smislu povećanja ili smanjenja relaksacije, nastat će sporo ili brzo pražnjenje želuca. Ako dođe do smanjenja snage ili slabijih kontrakcija u peristaltičkoj pumpi doći će do slabog miješanja hrane i sporog pražnjenja želuca. Povećana snaga peristaltičkih kontrakcija dovodi do brzog pražnjenja probavljivih krutih tvari (9). Odgođeno želučano pražnjenje povezano je s osjećajem punoće nakon jela, mučninom i povraćanjem, dok oštećena akomodacija želuca dovodi do rane sitosti (10). Digestivni period u želucu traje dva do tri sata nakon jela i za to vrijeme prazne se probavljive čvrste tvari i tekućina. Tijekom interdigestivnog perioda želudac izbacuje čestice hrane koju su izbjegle mljevenje tijekom digestivnog perioda (11). Normalno želučano pražnjenje uvelike ovisi o kemijskom sastavu hrane zbog hormona koji

se oslobađaju tijekom njezine probave. Izlučuju ih želudac, tanko crijevo, gušterača i drugi dijelovi probavnog sustava i oni djeluju na raznim dijelovima neuralnih krugova (12). Neki od njih ubrzavaju želučano pražnjenje, kao npr. motilin i grelin koji se otpuštaju u interdigestivnom periodu (13). Velik broj hormona oslobađa se nakon ingestije hrane u digestivnom periodu i oni usporavaju želučano pražnjenje. Prototip takvog hormona je kolecistokinin kojeg luče neuroendokrine stanice duodenuma na stimuluse kao što su klorovodična kiselina, aminokiseline i masne kiseline. Od hormona koji usporavaju želučano pražnjenje još se mogu spomenuti GLP-1 i leptin (14).

2.2. IMUNOLOŠKE PROMJENE U SLUZNICI

Novija istraživanja pokazuju važnu ulogu kronične upale niskog gradusa u početnom dijelu tankog crijeva tj. u dvanaesniku u nastanku FD-e. Smatra se da upala može dovesti do motoričkih i senzoričkih abnormalnosti u interakcijama gastrointestinalnog (GI) i neuralnog sustava. Točan uzrok upale još nije do kraja istražen. Dio pacijenata ima preboljeli gastroenteritis u anamnezi, a dio ne. Antigeni hrane npr. proteini pšenice mogu igrati bitnu ulogu u procesu nastanka duodenalne upale. To uvelike otvara nove pristupe i mogućnosti u terapiji (15). Studije su potvrdile imunološke promjene tankog crijeva u bolesnika s FD-om u odnosu na zdrave kontrole tj. povećan broj domaćinskih T- limfocita u crijevu, te sukladno tome povećanje razine cirkulirajućih citokina TNF- α , IL-1 β , IL-10. Povećanje broja T- limfocita i povećana razina cirkulirajućih citokina korelira sa simptomima dispepsije i odgođenog želučanog pražnjenja kod bolesnika (16). Histološka slika duodenalne biopsije kod pacijenata s FD-om pokazala je povećanje broja eozinofila. Pacijenti kod kojih se preklapa FD i sindrom iritabilnog crijeva (SIC) imaju povećan broj mastocita u bioptatu duodenalne sluznice (17). Eozinofili djeluju na razne načine na intestinalni epitel pomoću proteina i enzima sadržanih u svojim granulama. Glavni bazični protein eozinofila uzrokuje disfunkciju vagalnog muskarinskog M2 receptora. Tako direktno povećava reaktivnost glatkih mišića (18). Vanheel i suradnici dokazali su povećanu intestinalnu propusnost kod bolesnika s FD-om u odnosu na zdrave kontrole što upućuje na narušen integritet sluznice. Također,

dokazali su prisutnost upale niskog stupnja tj. infiltraciju duodenalne sluznice mastocitima i eozinofilima, te abnormalnu ekspresiju proteina na čvrstim spojevima i dezmosomima između stanica. Ekspresija nekih proteina, opseg povećane propusnosti i jačina upale pokazivali su značajnu korelaciju (19).

2.3. MIKROBIOTA

Mikrobiota u crijevima jako je bitna za fiziološke procese GI sustava koji uključuju imunološki razvoj, GI motilitet, sekreciju, integritet epitelne barijere i komunikaciju između mozga i crijeva. Stoga je očito da promjena mikrobiote može igrati važnu ulogu u nastanku poremećaja osi crijevo-mozak (20). Nove studije istraživale su mikrobiotu želučane tekućine i njezine promjene kao podležeci mehanizam u nastanku FD-e. Uočena je značajna razlika u ukupnoj mikrobioti, broju i u njezinom sastavu u želučanoj tekućini u bolesnika s FD-om u odnosu na zdravu populaciju. Nadalje, kod bolesnika s FD-om puno je manja zastupljenost bakterija roda *Prevotella*. Pokušaj liječenja pacijenata s probiotičkim jogurtom koji sadrži bakterije soja *Lactobacillus gasseri* doveo je do smanjenja postprandijalnih simptoma. To se može objasniti porastom bakterija roda *Prevotella* u želučanoj tekućini (21).

2.4. VISCERALNA HIPEROSJETLJIVOST

Visceralna bol česta je kod pacijenata s poremećajem osi crijevo-mozak, tako i kod pacijenata s FD-om. U proces visceralne nocicepcije uključeni su i periferni i središnji mehanizmi, pa promjene na bilo kojoj njihovoj razini mogu dovesti do visceralne hiperosjetljivosti. Upalni medijatori koji se nalaze na periferiji tj. u probavnom sustavu aktiviraju i senzibiliziraju nociceptivne aferentne živce i smanjuju njihov prag za prijenos signala, a dovode i do ekspresije i do regrutiranja dotad tih nociceptora. To rezultira povećanjem osjetljivosti na bol na mjestu primarne ozljede što se zove primarna hiperalgezija. Sekundarna hiperalgezija nastaje na razini dorzalnog roga kralježničke moždine. Povećana je osjetljivost na bol na različitim anatomskim mjestima. U proces moduliranja visceralne percepcije uključena je i sama GI mikrobiota. Fiziološki sustavi

pojedince i reakcije na stres, genetski i psihološki čimbenici moduliraju visceralnu percepciju iz čega proizlazi da je prag i osjet visceralne boli individualno iskustvo svakog pacijenta (22).

2.4.1. Uloga stresa u nastanku kronične visceralne boli

Istraživanja pokazuju veliku ulogu stresa u nastanku poremećaja koje karakterizira kronična visceralna bol. Ona nastaje kao rezultat interakcije gena i okolišnih čimbenika, tj posljedičnih promjena u neuralnim krugovima koji dovode do neuroplastičnosti i nenormalne neuronske aktivnosti nakon indukcije signalima. Smatra se da utjecaj imaju i epigenetske modulacije genske ekspresije. Promjene u metilaciji DNA i acetilaciji histona unutar mozga rezultiraju pojačanom produkcijom pro-nociceptivnih neurotransmitora. U procesuiranju osjećaja boli i stresa prisutno je značajno preklapanje neuronskih krugova, a oni uključuju amigdalnu, inzulnu i područje cingulate. Uočeno je i preklapanje neurotransmitora i njihovih receptora kao npr. glukokortikoidni receptor i hormon koji oslobađa kortikotropin na imunološkim stanicama i aferentnim živcima unutar GI sustava, na dorzalnim ganglijskim korijenima, leđnoj moždini i mozgu. Kao odgovor na stres aktivira se hipotalamo-hipofizno-adrenalna os i luči se kortikosteron kao glavni neuroendokrini hormon stresa te djeluje na glukokortikoidne i mineralokortikoidne receptore u cijelom tijelu. On pojačava osjetljivost neurona na štetne ali i na neškodljive podražaje (23). Kortikosteron potencira funkciju natrijevih kanala na neuronima dorzalnih korijenskih ganglija putem protein-kinaze C. To je pokazano istraživanjem na štakorima gdje je sustavna injekcija kortikosterona dovela do nastanka želučane preosjetljivosti (24). To je još jedan mehanizam kojim stres potiče nastanak kronične visceralne boli. Izloženost nepovoljnim životnim uvjetima u djetinjstvu koji uključuju zlostavljanje, zanemarivanje i siromaštvo predstavlja dodatan čimbenik rizika za razvoj visceralne boli. Stresni događaji u ranom životu glavni su poticaj neuronskim krugovima koji su uključeni u procesuiranje bolnih i stresnih podražaja da u kasnijoj dobi pokazuju pojačanu osjetljivost u odgovoru na stimuluse. Spol je važan čimbenik zato što spolni hormoni utječu na modulaciju neuronske osjetljivosti i na sinaptičke sveze. Smatra se da žene imaju veću biološku sklonost za nastanak kronične visceralne boli (23).

2.5. OBRADA U SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU

Os mozak-crijevo uključuje dvosmjernu komunikaciju, tj. od enteričkog živčanog sustava prema središnjem živčanom sustavu i obratno. Tako su povezani emocionalni i kognitivni centri mozga sa perifernim funkcijama probavnog sustava. Istraživanja pokazuju veliku važnost mikrobiote u crijevima na te interakcije. Mikrobiota crijeva uvelike regulira kemijske spojeve u mozgu te utječe na neuroendokrini sustav koji je odgovoran za reakcije na stres, anksioznost i za funkcije pamćenja. Pojedini sojevi bakterija imaju specifičan biokemijski učinak na moždano tkivo. S druge strane, mozak djeluje na sastav mikrobiote najviše poremećajem luminalnog ili mukoznog okoliša. Ova saznanja otvaraju mogućnosti za istraživanja terapije koji bi mogla pridonijeti liječenju poremećaja osi crijevo-mozak (25). Postoji mnogo dokaza da je u poremećajima osi crijevo-mozak uzrok abnormalna obrada senzornih signala. Modulacija osjetilnog ulaza može se dogoditi na bilo kojoj razini živčanog sustava. Kognitivni, emocionalni, autonomni i spinalni refleksni putevi sudjeluju u spinalnoj i supraspinalnoj modulaciji boli. To pokazuju neurofiziološke i studije snimanja mozga. Kod FD-e endogena modulacija boli pokazuje abnormalnu regulaciju (26). Kod stanja s kroničnim visceralnim bolovima postoje promjene u dijelovima mozga i moždanim putevima koji su uključeni u obradu senzornih informacija od talamusa do senzornog korteksa. Smatra se da postoji dvosmjernan put tj. promjene u dijelovima mozga mogu uzrokovati razvoj kroničnih bolova. S druge strane viscerosenzorni ulazni signali iz visceralnih organa mogu dovesti do promjena u regijama mozga. Ti ulazni signali mogu potjecati iz GI sustava zbog raznih poremećaja koji uključuju toničke kontrakcije zbog poremećaja motorike, signalne molekule raznih sojeva bakterija kod promjena mikrobiote te aktiviranih imunoloških stanica (27). Nakon ingestije obroka vagalni živac šalje u mozak informacije o dolasku, količini i kemijskom sastavu hrane. Ako je aferentna signalizacija putem vagalnog živca pretjerana dovodi do dispeptičkih simptoma kod PDS-a, rane sitosti i osjećaja punoće. Pretjerani aferentni vagalni odgovor na mehaničke i kemijske podražaje dovodi do središnje modulacije puta boli te je bitan u nastanku bolova kod EPS-a (28).

3.EPIDEMIOLOGIJA

U medicinskoj praksi FD je poremećaj probavnog sustava koji se jako često susreće. Zbog nepotpunog razumijevanja i heterogenih mehanizama koji dovode do nastanka poremećaja, još uvijek ne postoji djelotvorna terapija (29). Prevalencija FD različita je među državama i kontinentima. Studija u Japanu pokazala je veliku prevalenciju FD-e kod pacijenata koji posjećuju ambulante primarne zdravstvene zaštite. Približno 45% pacijenata koji su imali simptome vezane uz gornji probavni sustav imalo je dijagnozu FD-e (30). Istraživači su htjeli procijeniti prevalenciju FD-e prema Rimskim kriterijima IV u SAD-u, Kanadi i Velikoj Britaniji. Nađena je prevalencija od približno 10%, tj svaki deseti stanovnik zadovoljava dijagnostičke kriterije za FD-u (31). Ford i suradnici radili su metaanalizu pedesetpet studija i dokazali su nešto veću prevalenciju FD kod žena u odnosu na muškarce. Također su dokazali veću učestalost FD-e kod pušača, ljudi koji konzumiraju nesteroidne protuupalne lijekove i *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitivnih. Međutim, povezanost navednih čimbenika s nastankom dispepsije je skromna (32). Ozbiljnost neke bolesti pa tako i FD-e, može se procijeniti pomoću kvalitete života povezane sa zdravljem. Bolesnici s FD-om koji su se liječili u tercijarnim referentnim centrima imali su ozbiljno smanjenje kvalitete života usporedivo s pacijentima u posljednjem stadiju jetrene bolesti. Nađena je i povećana učestalost komorbidnog depresivnog i anksioznog poremećaja za koje se smatra da mogu nastati kao posljedica smanjenja kvalitete života (33). Zbog čestog korištenja medicinskih usluga pacijenti s FD-om stvaraju velike troškove u zdravstvenom sustavu. Nadalje, u odnosu na zaposlene bez dijagnoze FD-e pokazuju puno slabiju produktivnost (34). Stoga je potrebno razviti smjernice koje će omogućiti što lakšu dijagnostiku te educirati pacijente o poremećaju, te smanjiti ekonomski teret zdravstvenom sustavu (35).

4. ETIOLOGIJA

Točan etiološki uzrok u nastanku FD-e još nije poznat. U jednoj studiji pokazali su da dio pacijenata s FD-om ima u anamnezi infekciju probavnog sustava te da su dispeptički simptomi nastali postinfektivno. U toj studiji, pacijenti s postinfektivnom FD-om bili su mlađi, imali niži indeks tjelesne mase, veću učestalost rane sitosti, gubitak težine, mučninu, povraćanje te poremećenu akomodaciju želuca u odnosu na pacijente koji su imali nespecifičan početak FD-e. Također se ispitao i utjecaj sumatriptana, koji je aktivator želučanih nitratnih neurona i amil nitrita, koji je donor NO na relaksaciju želuca. Sumatriptan je doveo do relaksacije kod zdravih kontrola i kod pacijenata s nespecifičnim početkom FD. Amil nitrit je doveo do relaksacije i kod zdravih kontrola i kod svih pacijenata. To upućuje na zaključak da postoji disfunkcija na razini želučanih nitratnih neurona, a posljedično time i poremećaj relaksacije želuca u postinfektivnoj FD-i (36). Nadalje, jedno kohortno istraživanje dokazalo je da je akutni gastroenteritis uzrokovan bakterijom *Salmonella*, faktor rizika ne samo za razvoj SIC-a, nego i za razvoj FD. U godinu dana praćenja ispitanika, relativni rizik za razvoj FD-e bio je pet puta veći u onih koji su preboljeli gastroenteritis u odnosu na ispitanike koji nisu, te su kao pozitivni prediktori za nastanak FD-e bili dugotrajni bolovi u trbuhu i povraćanje (37). Druga je pak studija istraživala visceralnu osjetljivost kod bolesnika koji su imali abdominalne simptome nakon infekcije s parazitom *Gardia lamblia*. Kulturom stolice i mikroskopijom kod tih bolesnika isključilo se postojanje te infekcije. Pacijenti s abdominalnim simptomima pokazali su želučanu preosjetljivost, manji kapacitet pijenja i odgođeno želučano pražnjenje u odnosu na zdravu kontrolu (38). Još jedan bitan patofiziološki mehanizam koji se spominje u nastanku postinfektivne FD-e je migracija upalnih stanica. Među njima se posebni ističu CCR2 pozitivni makrofagi u dvanaesniku (39). Pacijenti koji nemaju makroskopske promjene u duodenalnoj sluznici, a imaju dokazanu *H. pylori* infekciju mogu se prezentirati dispeptičkim simptomima (40). Eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi do poboljšanja dispeptičkih simptoma u bolesnika s FD-om, a to je dosljedno prikazano u azijskim, europskim i američkim populacijama (41). Važnu ulogu u nastanku simptoma kod velikog broja pacijenata s FD-om imaju prehrambeni čimbenici. Neki ih

pacijenti navode kao okidače svojih simptoma. Kao glavni krivac navodi se masna hrana. Tu je i hrana koja sadrži ugljikohidrate, mlijeko i mliječni proizvodi, agrumi, začinjena hrana, kava i alkohol. Masna hrana može uzrokovati senzomotorne abnormalnosti kao npr. želučanu preosjetljivost i poremećenu akomodaciju želuca nakon obroka. Kognitivni čimbenici isto mogu pokrenuti simptome npr. sjećanja na negativna iskustva vezana uz prethodnu konzumaciju određenih namirnica (42). Iako je u nekim slučajevima zabilježeno obiteljsko grupiranje FD-e, još nije do kraja istraženo koji geni su uključeni u nastanak tog poremećaja (43). Pronađena je povezanost između specifičnih polimorfizama pojedinačnog nukleotida u genima za citokine IL17F i IL10 kod bolesnika s FD-om u odnosu na zdrave kontrole, što potvrđuje ulogu mikroupale gastroduodenalne sluznice (44). Dokazana je povećana učestalost polimorfizma C825T u β -polipeptidu G-proteina u pacijenata s FD-om u odnosu na zdravu kontrolu. Taj polimorfizam mijenja unutarstaničnu transdukciju signala tj. povećava ju, te se smatra da je važan u nastanku FD-e (45).

5. DIJAGNOSTIKA

Rimski kriteriji IV koji definiraju FD-u su:

- perzistentna ili rekurentna dispepsija koja traje više od tri mjeseca u posljednjih šest mjeseci
- na endoskopiji se ne može dokazati mogući organski uzrok simptoma

- dispeptični simptomi ne oslobađaju se defekacijom i nisu povezani s nepravilnostima stolice

Zadnji kriterij postavljen je kako bi SIC bio isključen kao mogući uzrok dispeptičkih tegoba.

Međutim, velik postotak pacijenata, čak njih 30% s FD-om, također ima i dijagnozu SIC-a (46). Da bi se potvrdila dijagnoza FD-e, potrebno je uzeti anamnezu i isključiti druge bolesti

organa gornjeg dijela probavnog sustava, koji se mogu prezentirati dispeptičkim tegobama

(46,47). Tipični simptomi koji mogu biti pridruženi kod tih pacijenata najčešće su opći

vegetativni, a uključuju sljedeće: pojačano znojenje, glavobolju, poremećaje spavanja,

napetost mišića, funkcionalne srčane simptome i iritabilni mjehur. U anamnezi, pacijenti

obično navode dugo trajanje simptoma koji su varijabilni i ne progrediraju, te ovise o stresu.

Bolovi su često promjenjive lokacije te nije prisutan nenamjerni gubitak težine. Prvi

dijagnostički testovi koji se rabe kod tih pacijenata su laboratorijski testovi koji uključuju krvnu

sliku, elektrolite, funkciju jetre i bubrega, sedimentaciju eritrocita ili CRP. Ako postoji potreba

mogu se provjeriti i parametri štitne žlijezde. Ako su svi navedeni testovi u referentnom

rasponu kreće se na druge dijagnostičke pretrage koje služe da se isključe druge bolesti,

koje mogu stvarati slične dispeptičke simptome. To su ezofagogastroduodenoskopija,

testiranje na *H. pylori* infekciju i abdominalna ultrasonografija. Ako postoje simptomi koji

upućuju na prisutnost SIC-a potreban je ponekad još i endoskopski pregled debelog crijeva,

a uvijek uz alarmantne simptome (46, 48). Ako ovi testovi ne pokazuju strukturne ni

biokemijske abnormalnosti onda se postavlja dijagnoza FD-e (49). Kod pacijenata koji ne

reagiraju na liječenje treba provesti druge specijalizirane dijagnostičke pretrage bazirane na

individualnoj osnovi. Ako pacijent ima simptome refluksa, potrebna pretraga je 24h-pH

metrija i manometrija jednjaka (50). Ako se sumnja na poremećaj želučanog pražnjenja ili na

gastroparezu onda je korisna pretraga scintigrafija pražnjenja želuca ili rtg pretraga s

radioludentnim markerima. Uz prisutnost teške nadutosti potrebni su i testovi za dokaz

intolerancije ugljikohidrata, te oni koji mogu otkriti abnormalnu bakterijsku kolonizaciju. Ako pacijenti ne reagiraju na liječenje, treba ih se testirati i na psihičke poremećaje kao što su anksiozni i depresivni poremećaj (51,52,53). Refrakтерна FD definira se kao FD sa kontinuiranim simptomima koji traju najmanje šest mjeseci, a ne reagiraju na najmanje dvije vrste lijekova koji uključuju inhibitore protonske pumpe (IPP), prokinetike i eradikacijsku terapiju za *H. pylori* infekciju (54). Pored svega navedenog kod tih pacijenata treba obratiti pozornost na funkciju žučnog mjehura budući da se diskinezija žučnog mjehura prezentira sličnim simptomima poput FD-e (55).

6. TERAPIJA

6.1. LIJEČENJE *H. PYLORI* INFEKCIJE

Kako je dokazana uzročna povezanost GI infekcije i razvoja FD kod osjetljivih pojedinaca, a u zapadnoj populaciji najviše *H. pylori* infekcija koja potiče želučani upalni odgovor, postavlja se pitanje kakav je učinak eradikacijske terapije na dispeptičke simptome. Više randomiziranih kontroliranih studija procjenjivalo je učinak eradikacije *H. pylori* infekcije na simptome FD-e. Dokazano je kako postoji statistički značajno poboljšanje dispeptičkih simptoma nakon eradikacije bakterije u želucu (56). Jedna studija iz 2011. godine pokazala je poboljšanje dispeptičkih simptoma i kvalitete života godinu dana nakon liječenja *H.pylori* infekcije trojnom terapijom u gotovo polovine ispitanika u usporedbi s grupom koja je liječena samo IPP (57). Jedna studija pokazala je dugoročne korisne učinke u eradikaciji *H.pylori* infekcije, jer se smanjuje mogućnost za razvoj FD-e u mnogim narednim godinama, a to stvara ekonomsku uštedu. Pretpostavlja se da bi pacijenti nakon eradikacije bakterije u želucu manje koristili zdravstvenu zaštitu zbog toga što bi znali da ne postoji infekcija, a shodno tomu smanjila bi se i mogućnost nastanka raka želuca povezanog s *H. pylori* infekcijom. To upućuje na potrebu razvoja programa za probir i eradikaciju bakterije u populaciji, a posebice u onim populacijama gdje je visoka učestalost infekcije (58).

6.2. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE (IPP)

U liječenju dispeptičkih simptoma kod pacijenata s FD-om koriste se IPP kao terapija, iako njihova učinkovitost još uvijek ostaje kontroverzna. Kao lijekovi se dobro podnose. Međutim, njihova dugotrajna uporaba može dovesti do štetnih nuspojava. Stoga bi ih trebalo propisati na temelju kliničke indikacije (59). Studija Suzuki H i dr. pokazala je učinkovitost lanzoprazola u liječenju dispeptičkih simptoma, posebno epigastričnih bolova i pečenja kod podskupine pacijenata s EPS-om (60). Rezultati studije van Rensburga C i dr. pokazali su učinkovitost pantoprazola u dnevnoj dozi od 20 mg za ublažavanje epigastričnih bolova kod FD-e u odnosu na placebo (61). Kineska studija nije ipak pokazala superiornost IPP u odnosu na placebo kod pacijenata s FD-om (62). Nadalje, Leung WK i dr. istraživali su

učinak lanzoprazola u dozi od 30 mg dnevno u trajanju dvanaest tjedana kod pacijenata s dispeptičkim simptomima, ali bez alarmantnih simptoma i s dokazanim nepostojanjem *H. pylori* infekcije. Lanzoprazol također nije pokazao veću učinkovitost u odnosu na placebo (63). Zbog proturječnih rezultata, potrebna su daljnja istraživanja o učinkovitosti pojedinih doza i trajanja liječenja IPP u pojedinim podskupinama pacijenata s FD-om.

6.3. PROKINETICI

Djelotvornost prokinetika ogleda se u njihovoj stimulaciji kontrakcija glatkih želučanih mišića. Najbolji učinak pokazuju kod podskupine pacijenata s PDS-om kod kojih je nastanak dispeptičkih simptoma povezan s obrokom (64).

6.3.1. Itoprid

Itoprid djeluje antagonistički na dopaminske D2 receptore te inhibira enzim acetilkolinesterazu. Njegova primjena pokazuje terapijsku djelotvornost, posebno kod osjećaja postprandijalne punoće i rane sitosti kod pacijenata s FD-om. Rijetko izaziva nuspojave (65).

6.3.2. Akotiamid

Akotiamid je lijek za koji se smatra da svoje prokinetičko djelovanje ostvaruje pojačavajući učinak acetilkolina u enteričkom živčanom sustavu, pojačava želučane kontrakcije, te tako ubrzava odgođeno želučano pražnjenje (66). U kontroliranom kliničkom pokusu ispitala se njegova učinkovitost i sigurnost. Pacijenti su dobivali dozu od 100 mg tri puta dnevno tijekom četiri tjedna. Akotiamid se pokazao superiornijim u poboljšanju dispeptičkih simptoma kod pacijenata s PDS-om u odnosu na placebo. Pozitivni učinak lijeka počeo se očitovati tijekom drugog tjedna liječenja, a posebice je dobro djelovao na dispeptičke simptome povezane s obrokom. Nakon prestanka korištenja lijeka pacijenti nisu navodili da je došlo do brzog relapsa simptoma. Zbog dobre podnošljivosti i sigurnosti smatra se da bi trebao imati važno mjesto u terapiji FD-e, posebno kod podskupine pacijenata s PDS-om (67).

6.4. NEUROMODULATORI

Budući da se danas neurogastroenterološke interakcije ističu kao bitan patofiziološki mehanizam u nastanku poremećaja osi crijevo-mozak, sve više se nastoji pronaći terapija koja bi djelovala upravo na taj mehanizam. Radni tim Rimske fondacije uveo je za antidepressive, antipsihotike i druge psihotropne lijekove pojam neuromodulatori. Time su htjeli naglasiti njihovu korisnost u liječenju tih poremećaja zbog utjecaja na neurološke interakcije te smanjiti stigmatu koja je povezana s uporabom tih psihofarmaka. Neki neuromodulatori dominantno djeluju na enterički živčani sustav, dok drugi pak više djeluju na središnji živčani sustav. Neki pak pokazuju kombinirani učinak. Trebali bi biti sastavni dio terapije kod pacijenata koji imaju teške simptome, posebice bolove u abdomenu, mučninu i povraćanje. Ako je primjena jednog neuromodulatora neuspješna ili ako više doze dovode do nastanka nuspojava može se dodati drugi lijek u terapiju. Smatra se da bi liječenje neuromodulatorima trebalo trajati šest do dvanaest mjeseci kako bi se spriječio relaps bolesti (46,68).

6.4.1. Triciklički antidepressivi (TCA)

Amitriptilin pokazuje učinkovitost u liječenju pacijenata s FD-om, posebno bolne komponente kod pacijenata u podskupini sa EPS-om. Escitalopram međutim nije pokazao dobru učinkovitost kao amitriptilin. Zbog nastanka štetnih nuspojava, trebali bi se TCA propisivati u niskim dozama, te uz podršku liječnika kako bi se dobro tolerirali (69).

6.4.2. Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SNRI)

Svojstvo inhibicije ponovne pohrane noradrenalina je mehanizam kojim SNRI ostvaruju svoje analgetske učinke. Mogu se smatrati alternativnom terapijom kada je uporaba TCA ograničena zbog nuspojava. Također su učinkoviti ako pacijenti imaju i konstipaciju te kod komorbidne depresije. Učinkovita doza duloksetina je od 30 do 90 mg dnevno. Venlafaksin ima manje izraženo svojstvo inhibicije ponovne pohrane noradrenalina, pa je najmanja učinkovita doza 225 mg dnevno (70).

6.4.3. Tetraciklički antidepresivi

Mirtazapin je lijek, čija je najbolja učinkovitost dokazana u podkupini pacijenata s PDS-om. On djeluje kao antagonist α_2 adrenergičkih receptora, histaminskih H1, serotoninских 5-HT2 i 5-HT3. Značajno poboljšava ranu sitost, toleranciju namirnica, gubitak težine te kvalitetu života kod pacijenata s FD-om (71).

6.4.4. Atipični antipsihotici

Kvetiapin je atipični antipsihotik koji djeluje na višestruke receptore u organizmu. Pokazuje antagonistički učinak na H1 receptore, djelomično antagonistički na 5-HT1A receptore te afinitet za α_1 i α_2 receptore. Jedan njegov metabolit djeluje kao inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina. Smatra se da je taj mehanizam koristan za svojstvo visceralne analgezije (72). Kvetiapin se pokazao korisnim u liječenju teških i refrekternih poremećaja osi crijevo-mozak. Smatra se da pored analgetskog učinka djeluje tako što povećava učinak ostalih antidepresiva, te se može davati pacijentima s komorbidnim anksioznim poremećajem i poremećajima spavanja (73). Olanzapin djeluje antagonistički na D2 te na 5-HT3 receptorima. Tim učinkom korisno djeluje kod pacijenata kod kojih su prisutna kronična mučnina i povraćanje (74).

6.4.5. Azapironi

Buspiron pokazuje agonistički učinak na 5-HT1A receptore. Doza od 10 mg tri puta dnevno u trajanju od četiri tjedna dovodi do značajnog smanjenja težine dispeptičkih simptoma u odnosu na placebo. Posebno dobro djeluje na ranu sitost, osjećaj postprandijalne punoće i nadutost u gornjem dijelu trbuha. Smatra se da taj učinak postiže usporavajući pražnjenje tekućine iz želuca te poboljšavajući želučanu akomodaciju (75).

6.5. MOTILITONE (DA-9701)

Motilitone tj. DA-9701 je prirodni lijek, a sastoji se od *Corydalis Tuber* i *Pharbitidis Semen*. Ostvaruje svoje djelovanje na razne načine. Pokazuje antagonistički učinak na D2 receptore te agonistički na 5-HT4, 5-HT1A i 5-HT1B te na taj način djeluje na pražnjenje želuca,

želučanu akomodaciju i preosjetljivost. Motilitone je u ispitivanjima doveo do poboljšanja dispeptičkih simptoma kod bolesnika s FD-om te se pokazao sigurnim za primjenu. Međutim, lijek je trenutno jedino dostupan u Koreji (76).

6.6. STW 5 (IBEROGAST)

Iberogast tj. STW 5 je prirodni proizvod koji se sastoji od devet biljnih ekstrakata i ima višestruke mehanizme djelovanja. Dovodi do normalizacije GI motiliteta, umanjuje preosjetljivost želuca, suzbija upalu u želucu, smanjuje hipersekreciju želučane kiseline te normalizira GI mikrobiotu. Studije su pokazale njegovu učinkovitost kod pacijenata s FD-om te kod pacijenata sa SIC-om. Ublažava simptome i od gornjeg i od donjeg probavnog sustava. Pokazuje dobru podnošljivost i sigurnost kod ispitanika neovisno o drugim komorbiditetima. Budući da je FD najčešće kroničan, a ponekad pak rekurentan poremećaj, zbog velike sigurnosti i podnošljivosti Iberogast ima veliku prednost uporabe kod tih pacijenata (77).

7. ZAKLJUČAK

Dispepsija se može podijeliti na organsku, kod koje se organske bolesti gornjeg probavnog sustava očituju dispeptičkim simptomima, te na funkcijsku. Kod organske dispepsije, dispeptički simptomi nestaju liječenjem podležeci bolesti. S druge strane točan etiološki uzrok u nastanku FD-e još uvijek nije poznat. Danas se sve više predlažu promjene mikrobiote, te interakcije između enteričkog i središnjeg živčanog sustava kao bitni etiološki i patološki čimbenici za nastanak poremećaja. Shodno tomu, pokušava se lijekovima koji djeluju na mozak i moždane neuroprijenosnike uspostaviti narušena ravnoteža u funkcioniranju gornjeg dijela probavnog sustava. Kao i ostali poremećaji osi crijevo-mozak i prevalencija FD-e sve više je u porastu. Taj poremećaj čest je uzrok posjeta liječnicima i na primarnoj i na sekundarnoj razini zdravstvene zaštite. FD se može javljati kao relapsirajući poremećaj, s razdobljima remisije i relapsa simptoma. S druge strane, dispeptički simptomi kod pacijenata mogu biti kronično prisutni. Kod dijela pacijenata postojeća terapije dovodi do uklanjanja ili bar do smanjenja intenziteta dispeptičkih simptoma. Međutim, velik broj pacijenata je refrakteran i ne pokazuje odgovor na postojeću terapiju. Ti pacijenti su velik klinički problem zbog učestalih konzultacija i pregleda te korištenja zdravstvene zaštite. To sve dovodi do velikih troškova. Refrakternost i težina simptoma kod tih pacijenata također teško narušava kvalitetu života. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio točan etiološki čimbenik i mehanizam koji dovodi do poremećaja te kako bi se pronašla odgovarajuća terapija za sve pacijente.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, Prof. dr. sc. Žarku Babiću, na ukazanoj pomoći, strpljenju i vodstvu tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem majci, ocu i sestrama jer su mi bili podrška i potpora kad god je trebalo tijekom svih godina studija. Hvala i svim mojim prijateljima koji su mi pomagali i savjetovali me i s kojima sam provela i lijepe i sretno trenutke tijekom studiranja.

LITERATURA

1. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol*. 2012Mar;46(3):175-90. doi: 10.1097/MCG.0b013e318241b335
2. Schmulson M, Drossman D. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017Apr;23(2):15-163. doi: 10.5056/jnm16214
3. Tack J, Talley N. Functional dyspepsia-symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013Mar;10(3):134-41. doi: 10.1038/nrgastro.2013.14
4. Drossman D. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb;150(6):1262-1279
Doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
5. Kar P, Jones K, Horowitz M, Chapman M, Deane A. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr*. 2015Aug;34(4):557-64 doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.003
6. Goyal R, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2019Apr;31(4):e13546. Doi: 10.1111/nmo.13546
7. Pal A, Brasseur J, Abrahamsson B. *J Biomech*. 2017;40(6):1202-10.
Doi: 10.1016/j.jbiomech.2006.06.006
8. Rmakumar D, Schulze KS. The pylorus. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Jun;17(1):22-30
Doi: 10.1111/j.1365-2982.2005.00664.x
9. Bharucha AE, Manduca A, Lake DS, Fidler J, Edwards P, Grimm RC i sur. Gastric motor disturbances in patients with idiopathic rapid gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Jul; 23(7): 617–e252. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01710.x
10. Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002;51:i63-i66. Doi: org/10.1136/gut.51.suppl_1.i63
11. Feldman M, Smith HJ, Simon TR. Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology*. 1984 Oct;87(4):895-902.

12. Orts-Del'Immagine A, Wanaverbecq N, Tardivel C, Tillement V, Dallaporta M, Trouslard J. Properties of subependymal cerebrospinal fluid contacting neurones in the dorsal vagal complex of the mouse brainstem. *J Physiol.* 2012 Aug 15; 590(Pt 16): 3719–3741.
13. Sanger GJ, Broad J, Callaghan B, Furness JBM, Moran TH, Ladenheim EE. Ghrelin and Motilin Control Systems in GI Physiology and Therapeutics. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:379-416. doi: 10.1007/164_2016_104.
14. Moran TH, Ladenheim EE, Schwartz GJ. Within-meal gut feedback signaling. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Dec;25 Suppl 5:S39-41.
15. Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Jul 30;24(3):345-354. doi: 10.5056/jnm18060.
16. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Gururatsakul M, Pilkington KR, Brierley SM, Blackshaw LA, Gerken G, Talley NJ, Holtmann G. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jun;106(6):1089-98. doi: 10.1038/ajg.2010.512
17. M. M. WALKER, N. J. TALLEY, M. PRABHAKAR, C. J. PENNANEAC'H, P. ARO, J. RONKAINEN i sur. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Apr 1; 29(7): 765–773. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03937.x
18. Jacoby DB, Gleich G, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J Clin Invest.* 1993 Apr; 91(4): 1314–1318. doi: 10.1172/JCI116331
19. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita ÅV i sur. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014 Feb;63(2):262-71. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857

20. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):256-274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054
21. Hirohiko Nakae, Ayumi Tsuda, Takashi Matsuoka, Tetsuya Mine, Yasuhiro Koga. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016; 3(1): e000109. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000109
22. Farmer AD, Aziz Q. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders. *Scand J Pain*. 2014 Apr 1;5(2):51-60. doi: 10.1016/j.sjpain.2014.01.002
23. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC. Stress-Induced Chronic Visceral Pain of Gastrointestinal Origin. *Front Syst Neurosci*. 2017 Nov 22;11:86. doi: 10.3389/fnsys.2017.00086
24. Li M, Xue L, Zhu HY, Wang H, Xu X, Zhang PA i sur. Protein Kinase C Mediates the Corticosterone-induced Sensitization of Dorsal Root Ganglion Neurons Innervating the Rat Stomach. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jul 30;23(3):464-476. doi: 10.5056/jnm16161
25. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
26. Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1589-99. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300253
27. Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain*. 2015 Apr;156 Suppl 1:S50-63. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000106
28. Page AJ, Li H. Meal-Sensing Signaling Pathways in Functional Dyspepsia. *Front Syst Neurosci*. 2018 Apr 5;12:10. doi: 10.3389/fnsys.2018.00010
29. Naphthali K, Koloski N, Walker MM, Talley NJ. Women and functional dyspepsia. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(2):241-50. doi: 10.2217/whe.15.8
30. Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Tanno S. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol*. 2010 Feb;45(2):187-94. doi: 10.1007/s00535-009-0168-x

31. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):252-262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
32. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. *Gut*. 2015 Jul;64(7):1049-57. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843
33. Haag S, Senf W, Häuser W, Tagay S, Grandt D, Heuft G i sur. Impairment of health-related quality of life in functional dyspepsia and chronic liver disease: the influence of depression and anxiety. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Apr 1;27(7):561-71. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03619.x
34. Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, Melkonian AK, Smeeding JE, Talley NJ. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):498-503. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.003
35. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jul;38(2):170-7. doi: 10.1111/apt.12355
36. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M i sur. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1738-47.
37. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J i sur. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):98-104
38. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT3-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Dec;19(12):977-82.

39. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K i sur. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1835-42. doi: 10.1038/ajg.2010.151
40. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S i sur. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):8957-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8957
41. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL i sur. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):241-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25
42. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;10(3):150-7. doi: 10.1038/nrgastro.2012.246
43. Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;26 Suppl 3:83-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06639.x
44. Singh R, Ghoshal UC, Kumar S, Mittal B. Genetic variants of immune-related genes IL17F and IL10 are associated with functional dyspepsia: A case-control study. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Sep;36(5):343-352. doi: 10.1007/s12664-017-0788-7
45. Singh R, Mittal B, Ghoshal UC. Functional dyspepsia is associated with GN β 3 C825T and CCK-AR T/C polymorphism. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;28(2):226-32. doi: 10.1097/MEG.0000000000000511
46. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F. Rome IV – Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 pii: S0016-5085(16)00177-3.
47. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154

48. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2009. [pristupljeno 25.04.2019.].

Dostupno na:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001961.pub2/>

49. Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 Nov;32(6):467-473

50. Labenz J, Koop H. [Gastro-Oesophageal Reflux Disease - How to Manage if PPI are not Sufficiently Effective, not Tolerated, or not Wished?] *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 Mar;142(5):356-366. doi: 10.1055/s-0042-121021

51. Talley NJ, Goodsall T, Potter M. Functional dyspepsia. *Aust Prescr*. 2017 Dec;40(6):209-213. doi: 10.18773/austprescr.2017.066

52. Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;10(3):158-67. doi: 10.1038/nrgastro.2013.10

53. Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, Verdu EF, Collins SM, Morgan D i sur. Anxiety and Depression Increase in a Stepwise Manner in Parallel With Multiple FGIDs and Symptom Severity and Frequency. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jul;110(7):1038-48. doi: 10.1038/ajg.2015.128

54. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R i sur. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2000 Sep;119(3):661-9.

55. Jung SW, Joo MS, Choi HC, Jang SI, Woo YS, Kim JB i sur. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(16):e6702. doi: 10.1097/MD.00000000000006702

56. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet] 2006 [pristupljeno 18.04.2019.]

Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002096.pub4/>

57. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR i sur. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med. 2011 Nov 28;171(21):1929-36. doi: 10.1001/archinternmed.2011.533
58. Harvey RF, Lane JA, Nair P, Egger M, Harvey I, Donovan J i sur. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations - the Bristol Helicobacter Project. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(3):394-400. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04363.x
59. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev.[Internet].2017[pristupljeno 22.4.2019.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011194.pub3/>
60. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, Futagami S, Yamaguchi Y, Nishizawa T i sur. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. United European Gastroenterol J. 2013 Dec;1(6):445-52. doi: 10.1177/2050640613510904.
61. van Rensburg C, Berghöfer P, Enns R, Dattani ID, Maritz JF, Gonzalez Carro P i sur. Efficacy and safety of pantoprazole 20 mg once daily treatment in patients with ulcer-like functional dyspepsia. Curr Med Res Opin. 2008 Jul;24(7):2009-18. doi: 10.1185/03007990802184545
62. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML i sur. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. Gut. 2002 Oct;51(4):502-6.
63. Leung WK, Wu JC, Chan FK, Fung SS, Wong VW, Hui AJ i sur. Initial treatment with lansoprazole in young dyspeptic patients with negative urea breath test result: a randomized controlled trial with 12-month follow-up. Am J Gastroenterol. 2007 Jul;102(7):1483-8
64. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev.[Internet].2000[pristupljeno 29.04.2019.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001960>

65. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7371-7. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7371
66. Ikeo K, Oshima T, Sei H, Kondo T, Fukui H, Watari J i sur. Acotiamide improves stress-induced impaired gastric accommodation. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr;29(4). doi: 10.1111/nmo.12991
67. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012 Jun;61(6):821-8. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301454
68. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-BrainInteraction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1140-1171.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279
69. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW i sur. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):340-9.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.020
70. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*. 2006 Dec 15;60(12):1350-5.
71. Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L i sur. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;14(3):385-392.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.043
72. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increased dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT_{1A} receptor agonism. *Brain Res*. 2002 Nov 29;956(2):349-57.

73. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, Dalton CB, Gaynes BN, Drossman DA. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2009 Jun;54(6):1284-91. doi: 10.1007/s10620-009-0723-6
74. Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:180-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.08.048
75. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1239-45. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.036
76. Jin M, Son M.DA-9701 (Motilitone): A Multi-Targeting Botanical Drug for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 13;19(12). pii: E4035. doi: 10.3390/ijms19124035
77. Lapina TL, Trukhmanov AS. Herbal Preparation STW 5 for Functional Gastrointestinal Disorders: Clinical Experience in Everyday Practice. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:30-35. doi: 10.1159/000485411

ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Barbara Medić

Datum i mjesto rođenja: 16.10.1994. Mostar, BiH

OBRAZOVANJE

2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2009.-2013. Opća gimnazija, Čitluk, BiH

2001.-2009. Osnovna škola Čerin, BiH

STUDENTSKE AKTIVNOSTI

listopad 2014. - listopad 2016. članica Studentske sekcije za neuroznanost Medicinskog fakulteta

STRANI JEZICI

Aktivno znanje engleski

Pasivno znanje njemački